

インスリン非依存性糖尿病 (NIDDM) における赤血球膜 ナトリウム・リチウム対向輸送系の検討

石松 隆子

インスリン非依存性糖尿病 (NIDDM) において、本態性高血圧の遺伝素因として注目されている赤血球膜ナトリウム・リチウム対向輸送系 (sodium-lithium countertransport : NaLiCT) を測定し、腎症発症との関連を検討した。

対象は NIDDM 60 名 (男性 32 名, 女性 28 名) の DM 群と正常コントロール 50 名 (男性 38 名, 女性 12 名) の N 群である。DM 群は尿中アルブミン・クレアチニン比が 15 mg/g Cr 以上の蛋白尿を伴う 32 名 (男性 18 名, 女性 14 名) を糖尿病性腎症蛋白尿陽性群, 伴わない 28 名 (男性 14 名, 女性 14 名) を蛋白尿陰性群とした。赤血球を分離, 洗浄後, 塩化リチウム溶液内で incubate し, 赤血球内にリチウムを流入させ, 再度洗浄後, ナトリウム含有及び非含有の両 medium に浮遊させ, Li efflux の差を NaLiCT とした。

NaLiCT は, DM 群が N 群に比し有意に亢進していた (0.32 ± 0.12 vs 0.21 ± 0.09 mmol/liter cells/hr $P < 0.001$)。DM 群のうち蛋白尿陽性群と陰性群の比較では, 陽性群が有意に高値であった (0.37 ± 0.14 vs 0.28 ± 0.08 $P < 0.01$)。しかし DM 群のうち高血圧の有無による比較では有意差を認めなかった (0.32 ± 0.11 vs 0.32 ± 0.13)。

NaLiCT は, 本邦の NIDDM の腎症発症予知の指標に成り得ると思われた。NIDDM における NaLiCT の亢進には高血圧素因以外の多彩な因子の関与も示唆された。

(平成 5 年 10 月 23 日採用)

Red Cell Na^+/Li^+ Countertransport in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM)

Takako Ishimatsu

Genetic predisposition to essential hypertension, as indicated by increased Na^+/Li^+ countertransport (NaLiCT) in red cells, has been suggested as a marker for the risk of developing diabetic nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). To evaluate the validity of this concept in NIDDM, the author measured the activity of NaLiCT in Japanese NIDDM.

The study group consisted of 32 patients with proteinuria (albumin excretion rate > 15 mg/g Cr), 28 patients without proteinuria, and 50 healthy control sub-

jects. All subjects were Japanese. NaLiCT was determined according to the method described by Canessa, et al.

NaLiCT was significantly higher in patients with proteinuria (mean±SD, 0.37 ± 0.14 mmol/liter cells/hr) than in patients without proteinuria (0.28 ± 0.08 ; $P < 0.01$) and healthy control subjects (0.21 ± 0.09 ; $P < 0.001$). But, there was no difference between hypertensives and normotensives in patients.

The results of this study suggest that in Japanese patients with NIDDM, diabetic nephropathy is associated with NaLiCT. Measurement of NaLiCT may be useful to identify patients who are at risk for developing nephropathy. (Accepted on October 23, 1993) *Kawasaki Igakkaishi* 19(4): 311-318, 1993

Key Words ① Na^+/Li^+ countertransport
② Non-insulin-dependent diabetes mellitus
③ Diabetic nephropathy

緒 言

糖尿病性腎症の発生頻度が血糖コントロール不良患者群で高率であることは多くの臨床統計が示しており、高血糖状態が腎症の発生に強く関与していると考えられている。しかしながら血糖コントロールが長く不良であった患者群の中にも腎症が発生しない症例が見られること、逆に血糖管理がそれ程悪くないのに腎症が急速に発現する症例のみられることも稀ではなく、血糖値以外の因子が腎症の発生に関与している可能性が示唆されている。インスリン依存性糖尿病 (IDDM) において、血圧の上昇は、腎機能障害が明らかでない、微量アルブミン尿を呈するごく初期から認められること^{1)~3)}、又、腎症を伴う患者の両親の血圧が、腎症を伴わない患者の両親の血圧より有意に高いこと^{4)~6)} などから、高血圧、ないし高血圧の遺伝素因は IDDM の腎症進展の危険因子と考えられるようになった。近年、本態性高血圧の遺伝素因として赤血球膜ナトリウム・リチウム対向輸送系 (sodium-lithium countertransport 以下 NaLiCT と略す。) の亢進が注目されている。すなわち、1980年 Canessa⁷⁾ が本態性高血圧症の赤血球で NaLiCT が亢進しており、又、正常人でも高血圧の家族歴のあるものは、この輸送系が有意に亢進していることを報告した。以来、NaLiCT は本態性高血

圧の遺伝マーカーとして注目され、これを支持する見解が発表されている^{8)~12)}。糖尿病性腎症患者でも同活性が亢進していることが報告され、NaLiCT が腎症発生の危険因子になっているのではないかと推論されている^{5),6),13),14)}。それらの報告のほとんどが IDDM に限られており、わが国の糖尿病患者の95%を占める NIDDM に関しては一定の見解がない^{15),16)}。今回著者は、NIDDM を対象に赤血球膜の NaLiCT を測定し、腎症との関連を調べ、腎症発生の指標と成り得るかを検討した。

対象ならびに方法

1. 対 象

対象は、川崎医科大学内科にて日本糖尿病学会の判定基準により糖尿病と診断され、治療中の NIDDM 患者60名 (男性32名、女性28名、平均年齢 57.1 ± 14.1 歳、以下 DM 群と略す。) であり、川崎医科大学人間ドックを受診した WHO の分類にて正常血圧、日本糖尿病学会の判定基準による非糖尿病の正常人50名 (男性38名、女性12名、平均年齢 52.2 ± 14.3 歳、以下 N 群と略す。) を対照群とした。腎機能障害の影響を除くため両群において血清クレアチニン値が 1.5 mg/dl 以上の者は除外した。DM 群のうち尿中アルブミン・クレアチニン比が 15 mg/g Cr 以

上の蛋白尿を伴い、かつ明らかな糸球体腎炎、良性腎硬化症や非糖尿病性続発性腎障害を除外し得た32名（男性18名，女性14名，平均年齢 58.9 ± 14.6 歳）を糖尿病性腎症蛋白尿陽性群，尿中アルブミン・クレアチニン比が 15 mg/g Cr 以下の28名（男性14名，女性14名，平均年齢 54.9 ± 13.5 ）を蛋白尿陰性群として比較検討した。

2. 方 法

NaLiCTの測定は，Canessaら⁷⁾の原法を一部改変した前島¹⁰⁾の方法で施行した。ヘパリン採血後，赤血球を分離し，洗浄液（75 mM MgCl_2 ，85 mM Sucrose，10 mM Glucose，10 mM Tris-Mops (Tris (hydroxymethyl) aminomethane-morpholinopropane sulfonic acid) pH 7.4) で3回洗浄した後，塩化リチウム溶液（150 mM LiCl，10 mM Glucose，10 mM Tris-Mops pH 7.4) 内で 37°C ，3時間 incubate して，赤血球内にリチウムを流入させた。ついで赤血球を再び洗浄し，洗浄液のリチウム濃度が $30 \mu\text{mol}$ 以下になったのを確認後，一定量の赤血球をナトリウムを含有する溶液 (Sodium enriched medium: 150 mM NaCl, 10 mM Glucose, 0.1 mM Ouabain, 10 mM Tris-Mops pH 7.4) と全くナトリウムを含有しない溶体 (Sodium free medium: 75 mM MgCl_2 , 85 mM Sucrose, 10 mM Glucose, 0.1 mM Ouabain, 10 mM Tris-Mops pH 7.4) に浮遊させ， 37°C でそれぞれ60分間 incubate した。その後，両 medium での Li efflux

を測定し，その値の差を NaLiCT とした。リチウム濃度の測定は原子吸光法 (Perkin-Elmer 社 Model 503 を使用) にて施行した。各測定値の検定は，Mann-Whitney の U test を用い， $P < 0.05$ を有意とした。

血圧は，起床時，臥位安静にて2回ないしは3回，水銀血圧計を用いた聴診法で測定し，収縮期血圧，拡張期血圧それぞれの平均値を求めた。WHO の高血圧の基準を満たす者，あるいは降圧剤を服用中の者を高血圧患者とした。高血圧の家族歴は問診にて聴取した。尿中アルブミンは RIA 法で24時間尿を用いて3日連続測定し，その中央値を検体尿のクレアチニン (g) 当たりで補正したアルブミン/クレアチニン比で表した。

結 果

1. 臨床的特徴及び検査成績

DM 群のうち，蛋白尿陽性群は，糖尿病平均罹病期間が 10.1 ± 5.4 年で，蛋白尿陰性群の 6.5 ± 5.3 年に比し有意に長かった (Table 1)。平均 Body Mass Index は，3群間に有意差を認めなかった (Table 1)。蛋白尿陽性群の32名中14名 (43.8%)，蛋白尿陰性群の28名中3名 (10.7%) が高血圧を有した (Table 1)。蛋白尿陽性群は，平均収縮期血圧が他の2群に比し有意に高く，血糖値は蛋白尿陰性群に比し有意に高く，又，血清トリグリセライド値がN群に比し有意に高値であった (Table 2)。

Table 1. Clinical characteristics of patients with non-insulin-dependent diabetes (NIDDM) with and without proteinuria and in healthy non-diabetic controls

	NIDDM		Non-diabetics
	with proteinuria (N=32)	without proteinuria (N=28)	(N=50)
Sex (male/female)	18/14	14/14	38/12
Age (years)	58.9 ± 14.6	54.9 ± 13.5	52.2 ± 14.3
Known duration of diabetes years	10.1 ± 5.4	6.4 ± 5.3	—
Body mass index (kg/m^2)	23.0 ± 4.4	21.9 ± 2.8	22.8 ± 2.9
Treatment (diet/oral hypoglycemic agent/insulin)	3 / 7 / 22	9 / 8 / 11	—
One or both parents with hypertension	37.5% (12/32)	39.0% (11/28)	—
Hypertension (SBP ≥ 160 or DBP ≥ 95 mmHg or both or taking antihypertensive medications)	43.8% (14/32)	10.8% (3/28)	—

Table 2. Laboratory data in patients with non-insulin-dependent diabetes (NIDDM) with and without proteinuria and in healthy non-diabetic controls

	NIDDM		Non-diabetics
	with proteinuria (N=32)	without proteinuria (N=28)	(N=50)
Systolic blood pressure (mmHg)	137.1±21.6(a,b)	126.1±12.9	120.8±12.7
Diastolic blood pressure (mmHg)	76.6±11.7	71.7±6.7	72.8±8.7
Creatinin clearance (60~145ml/min)	70.8±25.5	78.1±20.7	—
Serum creatinine (0.8~1.5mg/dl)	1.0±0.2	0.9±0.8	1.0±0.2
Blood sugar (70~110mg/dl)	189.0±83.3 (c)	138.2±46.4	—
Hemoglobin A1c (4.6~6.0%)	8.9±1.7	9.2±2.2	—
Serum cholesterol (130~220mg/dl)	199.7±57.7	188.4±39.8	185.1±39.6
Serum triglyceride (70~200mg/dl)	164.4±77.6 (d)	128.1±78.4	124.4±63.9

a : $p < 0.001$ as compared with values in Non-diabetics

b : $p < 0.05$ as compared with values in diabetics without proteinuria

c : $p < 0.02$ as compared with values in diabetics without proteinuria

d : $p < 0.05$ as compared with values in Non-diabetics

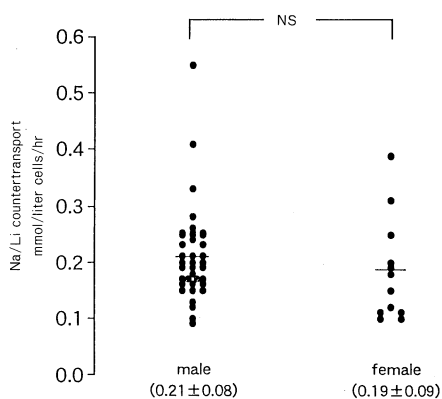


Fig. 1. The influence of sex difference on red cell sodium-lithium countertransport in healthy non-diabetic controls. The dots represent the individual values and the line is the median for each group.

2. N 群

N 群50名の NaLiCT の平均値は 0.21 ± 0.09 mmol/liter cells/hr で、これを男女間で比較すると、その平均値はそれぞれ男性 0.21 ± 0.08 mmol/liter cells/hr、女性 0.19 ± 0.09 mmol/liter cells/hr で男性が高値を示したが統計学的有意差はなく (Fig. 1)、年齢との相関も認めなかった。

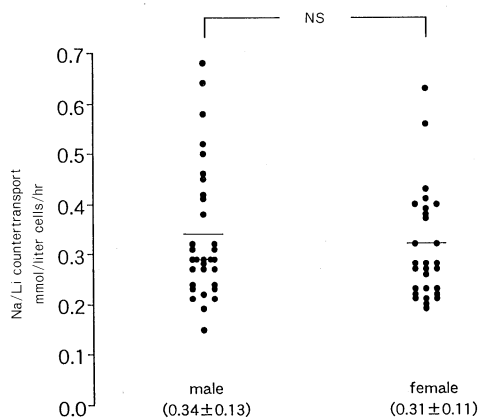


Fig. 2. The influence of sex difference on red cell sodium-lithium countertransport in patients with non-insulin-dependent diabetes. The dots represent the individual values and the line is the median for each group.

3. DM 群

DM 群60名の NaLiCT の平均値は 0.32 ± 0.12 mmol/liter cells/hr で、これを男女間で比較すると、その平均値はそれぞれ男性 0.34 ± 0.13 mmol/liter cells/hr、女性 0.31 ± 0.11 mmol/liter cells/hr で N 群と同様に男性が高値を示したが統計学的有意差はなく (Fig. 2)、年齢との相関も認めなかった。DM 群のうち高血圧患

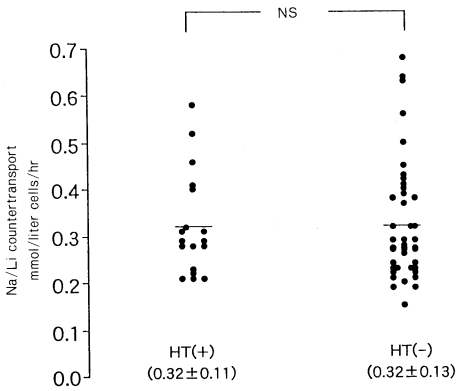


Fig. 3. The influence of hypertension on red cell sodium-lithium countertransport in patients with non-insulin-dependent diabetes. The dots represent the individual values and the line is the median for each group.

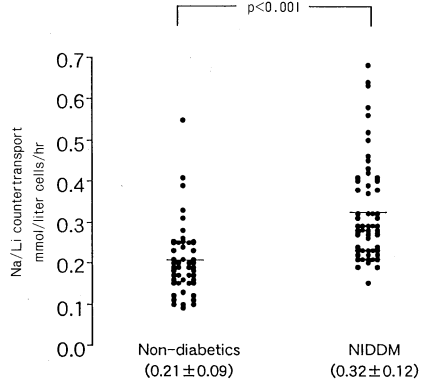


Fig. 4. Red cell sodium-lithium countertransport in healthy non-diabetic controls (N=50) and patients with non-insulin-dependent diabetes (NIDDM) (N=60). The dots represent the individual values and the line is the median for each group.

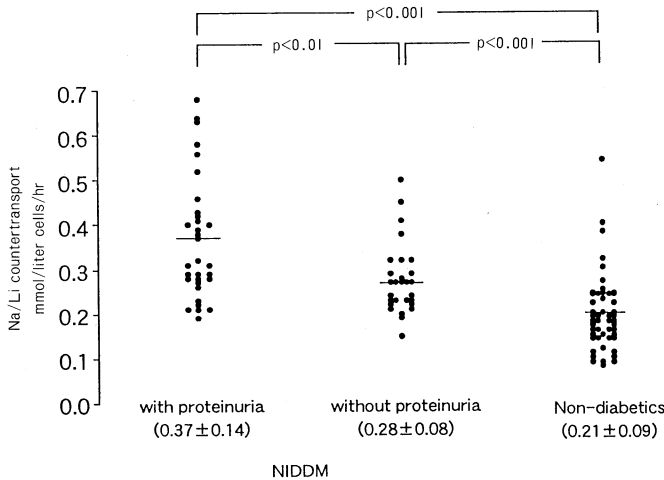


Fig. 5. Red cell sodium-lithium countertransport in patients with non-insulin-dependent diabetes (NIDDM) with and without proteinuria and healthy non-diabetic controls. The dots represent the individual values and the line is the median for each group.

者は17名存在し、高血圧の有意による比較では有意差を認めなかった (Fig. 3)。

4. N群とDM群の比較

N群とDM群のNaLiCTを比較すると、DM群が有意に高値であった ($P < 0.001$) (Fig. 4)。

DM群のうち蛋白尿陽性群と陰性群の比較では、陽性群32名のNaLiCTの平均値は 0.37 ± 0.14 mmol/liter cells/hr、陰性群28名のNaLi-

CTの平均値は 0.28 ± 0.08 mmol/liter cells/hrで、蛋白尿陽性群が有意に高値であった ($P < 0.01$) (Fig. 5)。

考 察

本態性高血圧症の成因論の1つとして、3つの細胞膜Na輸送 (ouabain感受性Na/Kポン

プ, Na/K cotransport, NaLiCT) の異常が報告され^{17)~19)}, それらの異常が遺伝的マーカーとなる可能性がある。しかし, 細胞膜 Na 輸送に関する成績は研究者によって異なっており, いまだに統一した見解はない。今回著者が測定した NaLiCT については, 1980年 Canessa ら⁷⁾が, 本態性高血圧症患者の赤血球で NaLiCT の活性が亢進しており, 高血圧の家族的素因を持つ正常血圧者でも同活性が亢進していることを報告して以来, NaLiCT は本態性高血圧の遺伝マーカーとして注目され, これを支持する見解が発表されている^{8)~12)}。NaLiCT は, 細胞内 Na イオンと細胞外 Li イオンが交換される機構であるが, 生体内では Li イオンは存在しないため, 生理的には Na イオンと Na イオンとが交換される機構である²⁰⁾。赤血球の NaLiCT は腎の近位尿管の renal brush border membrane における Na/H 輸送系の活性と相関するといわれており, その活性亢進は腎での Na 再吸収量の増加を反映しているのではないかと推測され²¹⁾, Na 再吸収の増加は, 体液量の増加を介して血圧の上昇をもたらしている。しかし本輸送系と Na/H 交換系とは amiloride による抑制度の違いがあり, 両者が同一の輸送系を介するものではない²²⁾とする報告もあり, 本態性高血圧症の発症に果たす NaLiCT の正確な意義に関しては未だ不明である。IDDM の腎症患者でも NaLiCT 活性が亢進しており, それが腎症発生の危険因子となっていることが示唆された^{5), 6), 13), 14)}。しかし, NIDDM における NaLiCT 活性に関しては, 報告が少なく, 一定の見解が得られていない^{9), 10)}。今回の著者の検討では NIDDM 患者は正常人に比し, NaLiCT が有意に亢進しており, 又, そのうち蛋白尿陽性者は陰性者に比し同活性が有意に亢進していた。NaLiCT の亢進は NIDDM においても腎症発生の危険因子となっている可能性が示唆された。蛋白尿陽性者の方が蛋白尿陰性者に比し, 収縮期血圧が有意に高く, 陰性群の28名中3名(10.8%)を除いた全員が正常血圧であったのに対し, 陽性群では降圧剤投与中の者を含め32名中14名(43.8%)に高

血圧を伴い, 高血圧が腎症の危険因子になっていると考えられた。しかし, NaLiCT は, DM 群のうち高血圧の有無による比較では有意差がなく, 蛋白尿陽性群と陰性群で高血圧の家族歴の頻度に差はなかった。家族的素因の有無を実証するには, 両親の実際の血圧を測定しなければならないと WHO が勧告しているが²³⁾, 実際には死亡などで困難な例が少なくなく, 著者のデータは問診により聴取したものであり, 家族的素因を正確に評価し得ていない可能性がある。しかし, NIDDM の NaLiCT の亢進には高血圧, 高血圧素因以外の因子も働いている可能性も示唆される。高脂血症患者は高血圧を伴わなくても NaLiCT が亢進しており, 高脂血症は NaLiCT に関与しているという報告もある²⁴⁾。著者の用いた DM 群のうち蛋白尿陽性者は, N 群に比し血清トリグリセライドが有意に高く, 高脂血症が NaLiCT の亢進に関与している可能性はある。又, 最近, IDDM 患者において, 高血圧, 高脂血症, 腎症に関係なく NaLiCT は, インスリン抵抗性と相関することが報告された²⁵⁾。NIDDM の成因には, インスリン抵抗性とインスリン分泌障害の2つが唱えられている。NIDDM においても NaLiCT とインスリン抵抗性が関連している可能性はある。NIDDM に伴う高インスリン血症が Na の再吸収を増加させ高血圧を惹起するとの見解²⁶⁾もあり, 高インスリン血症が NaLiCT を亢進させ, その結果として高血圧を引き起こしている可能性もある。NaLiCT の亢進には糖代謝異常自体が関与している可能性もあるが, 著者の用いた DM 群では NaLiCT 値と血糖値に有意な相関は認められなかった。NaLiCT は, 高血圧という1つの因子にとどまらず, 多くの因子が複雑に影響していると思われる。又, NIDDM における高血圧の発現が, 動脈硬化などの多彩な因子の影響を受けており, IDDM における高血圧とは異なって複雑な因子に基づく可能性があり, そのために NaLiCT が高血圧の有無で有意差を示さなかったことも考えられる。黒人では高血圧患者と正常人の NaLiCT に有意差がないという報告もあ

り²⁷⁾、人種によって差がある可能性もある。今回の検討により、本邦のNIDDM患者のNaLiCTは、正常者とのオーバーラップがかなりあるものの有意に高値であり、更に蛋白尿陽性者が陰性者より有意に高値であったことは、LaLiCTの測定はNIDDM、NIDDM腎症の発症予知の指標に成り得ると思われた。今後、現在蛋白尿陰性でNaLiCTが高値の症例がどのような経過をとるのか追跡する必要がある。

結 論

NIDDMの赤血球膜ナトリウム・リチウム対向輸送系(NaLiCT)について検討した。

1) NIDDM患者のNaLiCTは正常人に比し有意に亢進していた。

2) NaLiCTは、NIDDM患者のうち、蛋白尿陽性者が陰性者に比し有意に亢進していた。

すなわち、NaLiCTは本邦のNIDDM腎症発症の指標に成り得ると考えられた。

3) 本邦のNIDDMにおけるNaLiCTの亢進は、高血圧以外の多彩な因子も関与していると思われた。

稿を終えるにあたり、直接のご指導とご校閲を賜った川崎医科大学腎臓内科 大澤源吾教授に深く感謝いたします。また貴重な症例を提供していただき研究を支えて下さった同内分内分泌科 西田聖幸教授、同保健医療学北 昭一教授に深く感謝いたします。

なお、本論文の要旨は、第34、35回日本腎臓学会総会(1991年 岡山、1992年 横浜)および第3回国際シンポジウム Hypertension associated with Diabetes Mellitus (1991年ポストン)において報告した。

本研究費の一部は、厚生省 進行性腎障害調査研究班(班長 黒川 清教授)研究費によったことを付記し、感謝の意を表します。(大澤源吾)

文 献

- 1) Parving H-H, Smidt UM, Friisberg B, Bonnevie-Nielsen V, Andersen AR: A Prospective study of glomerular filtration rate and arterial blood pressure in insulin-dependent diabetics with diabetic nephropathy. *Diabetologia* 20: 457-461, 1981
- 2) Mogensen GE, Christensen CK: Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 311: 89-93, 1984
- 3) Wiseman M, Viberti G, Mackintosh D, Jarrett RJ, Keen H: Glycaemia, arterial pressure and microalbuminuria in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 26: 401-405, 1984
- 4) Viberti GC, Keen H, Wiseman MJ: Raised arterial pressure in parents of proteinuric insulin dependent diabetics. *Br Med J* 295: 515-517, 1987
- 5) Krolewski AS, Canessa M, Warram JH, Laffel LMB, Christlieb AR, Knowler WC, Rand LI: Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 318: 140-145, 1988
- 6) Barzilay J, Warram JH, Bak M, Laffel LMB, Canessa M, Krolewski AS: Predisposition to hypertension: Risk factor for nephropathy and hypertension in IDDM. *Kidney Int* 41: 723-730, 1992
- 7) Canessa M, Adragna N, Solomon HS, Connolly TM, Tosteson DC: Increased sodium-lithium countertransport in red cells of patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 302: 772-776, 1980
- 8) Wood JW, Falk RJ, Pittman AW, Klemmer PJ, Watson BS, Namboodiri K: Increased red-cell sodium-lithium countertransport in normotensive sons of hypertensive parents. *N Engl J Med* 306: 593-595, 1982
- 9) Turner ST, Johnson M, Boerwinkle E, Richelson E, Taswell HF, Sing CF: Sodium-lithium countertransport and blood pressure in healthy blood donors. *Hypertension* 7: 955-962, 1985

- 10) 前島 潔：高血圧患者の赤血球膜ナトリウム・リチウム対向輸送系の意義について。慶応医 63：609—617, 1986
- 11) 木戸幸司：本態性高血圧患者における赤血球膜 Na 輸送に関する研究。広島大医誌 37：903—914, 1989
- 12) Rutherford PA, Thomas TH, Wilkinson R：Increased erythrocyte sodium-lithium countertransport activity in essential hypertension is due to an increased affinity for extracellular sodium. Clin Sci 79：365—369, 1990
- 13) Mangili R, Bending JJ, Scott G, Li LK, Gupta A, Viberti GC：Increased sodium-lithium countertransport activity in red cells of patients with insulin-dependent diabetes and nephropathy. N Engl J Med 318：146—150, 1988
- 14) Carr S, Mbanya JC, Thomas T, Keavey P, Taylor R, Alberti KGMM, Phil D, Wilkinson R：Increase in glomerular filtration rate in patients with insulin-dependent diabetes and elevated erythrocyte sodium-lithium countertransport. N Engl J Med 322：500—505, 1990
- 15) Gall M-A, Rossing P, Jensen JS, Funder J, Parving H-H：Red cell Na⁺/Li⁺ countertransport in non-insulin-dependent diabetics with diabetic nephropathy. Kidney Int 39：135—140, 1991
- 16) Herman WH, Yassine MD, Prior DE, Weder AB：Nephropathy in NIDDM is associated with cellular markers for hypertension. Diabetes Care 16：815—818, 1993
- 17) 安東克之, 藤田敏郎：細胞膜ナトリウム輸送の異常と高血圧症。医のあゆみ 130：181—187, 1984
- 18) 芦田映直：遺伝と膜輸送異常。医のあゆみ 153：798—799, 1990
- 19) 小嶋俊一, 伊藤敬一, 池田正男：電解質輸送系—赤血球膜における輸送。日本臨床 42：339—345, 1984
- 20) Duhm J, Becker BF：Studies on lithium transport across the red cell membrane：on the nature of the Na⁺ dependent Li⁺ countertransport system of mammalian erythrocytes. J Membr Biol 51：263—286, 1979
- 21) Aronson PS：Red-cell sodium-lithium countertransport and essential hypertension. N Engl J Med 307：317, 1982
- 22) Kahn AM：Difference between human red blood cell Na⁺—H⁺ exchange. Hypertension 9：7—12, 1987
- 23) WHO workshop on the methodology of hypertension cationic markers determination. Hypertension 4：916—917, 1982
- 24) Corrocher R, Steinmayr M, Ruzzenente O, Brugnara C, Bertinato L, Mazzi M, Furri C, Bonfanti F, De Sandra G：Elevation of red cell sodium-lithium countertransport in hyperlipidemias. Life Sciences 36：649—655, 1985
- 25) Catalano C, Winocour PH, Thomas TH, Walker M, Sum CF, Wilkinson R, Alberti KGMM：Erythrocyte sodium-lithium countertransport activity and total body insulin-mediated glucose disposal in normoalbuminuric normotensive Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. Diabetologia 36：52—56, 1993
- 26) Mbanya JC, Thomas TH, Wilkinson R：Hypertension and hyperinsulinemia. A relation in diabetes but not essential hypertension. Lancet, i：723—724, 1988
- 27) Okpaku S, Frazer A, Mendels J：A pilot study of racial differences in erythrocyte lithium transport. Am J Psychiatry 137：120—121, 1980
- 28) Weder AB, Torretti BA, Julius S：Racial differences in erythrocyte cation transport. Hypertension 6：115—123, 1984